

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP98/02781

| A CLAS  | SIFICATION OF SUBJECT MATTER  | <u> </u>  |                                  |  |  |
|---|---|---|----------------------------------|--|--|
| Int   | .Cl <sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/44, A61K9  | /06   |                                  |  |  |
| According   | to International Patent Classification (IPC) or to both nation  | nal classification and IPC  |                                  |  |  |
| B. FIELI  | S SEARCHED  |   |                                  |  |  |
| Minimum   | documentation searched (classification system followed by .C1 <sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/44, A61K9                                  | classification symbols)   |                                  |  |  |
| Int   | .CI AGIRSI/60, AGIR4//44, AGIR5   | , 00  |                                  |  |  |
|   | ation searched other than minimum documentation to the ex   | stent that such documents are included  | in the fields searched           |  |  |
| Document  | ation searcied office than minimum decembers to the same  |   |                                  |  |  |
| Flectronic  | data base consulted during the international search (name   | of data base and, where practicable, se   | arch terms used)                 |  |  |
|   | (STN)   |   |                                  |  |  |
|   |   |   |                                  |  |  |
| C. DOC  | UMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |                                  |  |  |
| Category  | i   |   | Relevant to claim No.            |  |  |
| х   | JP, 3-72426, A (Teikoku Seiya   | ku Co., Ltd.),  | 1-3                              |  |  |
| •   | 27 March, 1991 (27. 03. 91),<br>Claims; page 2, upper right co  | lumn, line 4 to lower   |                                  |  |  |
|   | left column, line 16; Example   | es (Family: none)   |                                  |  |  |
| x   | JP, 5-246892, A (Pola Chemica   | al Industries Inc.,   | 1-3                              |  |  |
| 1   | Toko Yakuhin Kogyo Co., Ltd.)   | ,   |                                  |  |  |
|   | 24 September, 1993 (24. 09. 9 Claims; page 3, left column,  | 3),<br>lines 31 to 44   |                                  |  |  |
|   |   |   |                                  |  |  |
| х   | JP, 8-208487, A (Sekisui Cher<br>13 August, 1996 (13. 08. 96),  | mical Co., Ltd.),   | 1-3                              |  |  |
|   | Claims; page 3, right column, li  | ines 21 to 31; Examples   |                                  |  |  |
| x   | Masatoshi Tsuchiya, "Preparat   | ion of Stable   | 1-3                              |  |  |
| ^   | Hydrophilic Aspirin Ointment (:   | in Japanese)", Journal  |                                  |  |  |
|   | of the Nippon Hospital Pharma   | cists Association,  |                                  |  |  |
|   | Vol. 20, No. 6 (1994), p.502-   | -508  |                                  |  |  |
|   |   | •   | ·                                |  |  |
|   |   |   |                                  |  |  |
| × Fu  | rther documents are listed in the continuation of Box C.  | See patent family annex.  |                                  |  |  |
| Sp  | ecial categories of cited documents:  | "T" later document published after the inte<br>date and not in conflict with the applic | mational filing date or priority |  |  |
| 001   | cument defining the general state of the art which is not sidered to be of particular relevance   | the principle or theory underlying the  | nvention                         |  |  |
| "L" do  | ther document but published on or after the international filing date<br>cument which may throw doubts on priority claim(s) or which is | "X" document of particular relevance; the considered novel or cannot be considered.     |                                  |  |  |
| cit   | ed to establish the publication date of another citation or other ecial reason (as specified)   | when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the              | claimed invention cannot be      |  |  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other considered to involve an inventive step when the document is |   |   |                                  |  |  |
| "P" do  |   |   |                                  |  |  |
|   | e priority date claimed   | "&" document member of the same patent  | ·                                |  |  |
| Date of   | the actual completion of the international search L August, 1998 (31. 08. 98)   | -Date of mailing of the international se<br>8 September, 1998                           | (08. 09. 98)                     |  |  |
| Name a  | and mailing address of the ISA/   | Authorized officer  |                                  |  |  |
| J   | apanese Patent Office   | -   |                                  |  |  |
| l e   | 41. 51_   | Telephone No.   |                                  |  |  |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

F rm PCT/ISA/210 (continuation f second sheet) (July 1992)

International application No. PCT/JP98/02781

| ategory* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| PX       | JP, 9-235232, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.),<br>9 September, 1997 (09. 09. 97),<br>Claims ; Examples & EP, 784975, A | 1-3                   |
|          | _  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          |  |                       |
|          | · .  |                       |
|          |  |                       |

THIS PAGE BLANK USTON

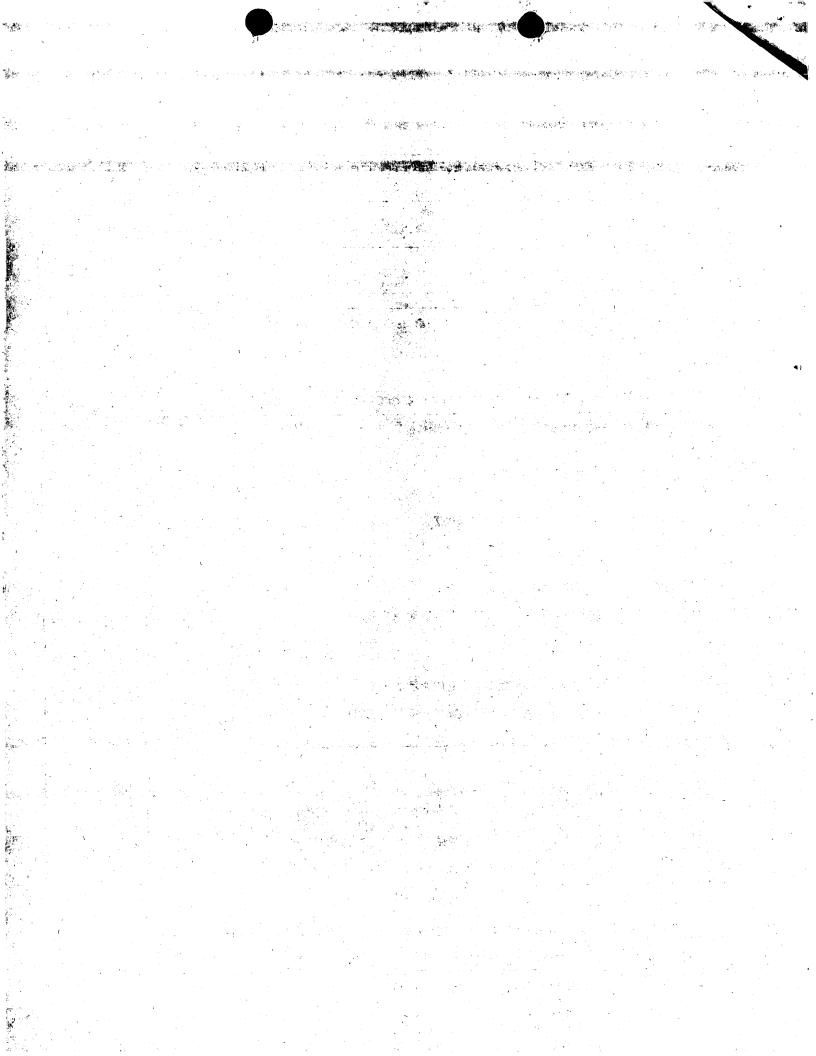


PCT

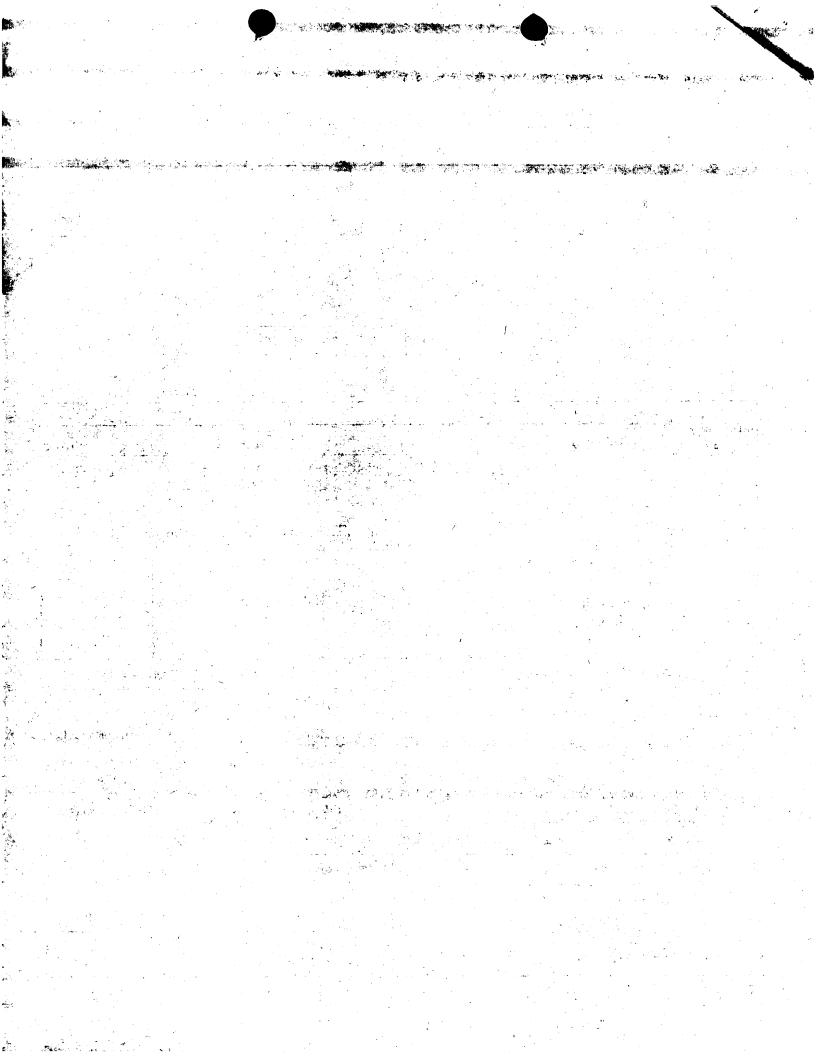
#### 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条) [PCT18条、PCT規則43、44]

| 出願人又は代理人<br>の書類記号 660872          | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)72及び下記5を参照すること。 |   |  |  |  |
|-----------------------------------|---|---|--|--|--|
| 国際出願番号<br>PCT/JP98/02781          | 国際出願日<br>(日.月.年) 23.06.98                             | 優先日<br>(日.月.年) 25.06.97                                 |  |  |  |
| 出願人 (氏名又は名称)<br>帝國製薬株式            | 式会社   |   |  |  |  |
|                                   |   |   |  |  |  |
| 国際調査機関が作成したこの国際調 この写しは国際事務局にも送付され | 査報告を法施行規則第41条(PCT18<br>る。                             | 条)の規定に従い出願人に送付する。                                       |  |  |  |
| この国際調査報告は、全部で 3                   | ページである。   |   |  |  |  |
| この調査報告に引用された先行                    | 技術文献の写しも添付されている。<br>                                  |   |  |  |  |
| 1.   請求の範囲の一部の調査を                 | ができない(第I欄参照)。   |   |  |  |  |
| 2. 発明の単一性が欠如してい                   | ハる(第Ⅱ欄参照)。  |   |  |  |  |
|                                   | · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·                 | ·   |  |  |  |
| 3. □ この国際出願は、ヌクレス<br>査を行った。       | オチド及び/又はアミノ酸配列リストを7                                   | 含んでおり、次の配列リストに基づき国際調                                    |  |  |  |
| □ この国際出願と共に提出                     | •   |   |  |  |  |
| 出願人がこの国際出願。                       | とは別に提出したもの  |   |  |  |  |
| □ しかし、出願時の□                       | 国際出願の開示の範囲を越える事項を含む                                   | まない旨を記載した書面が添付されていない                                    |  |  |  |
| この国際調査機関が書                        | <b>換えたもの</b>  |   |  |  |  |
| 4. 発明の名称は 💢 出駅                    | 頭人が提出したものを承認する。                                       |   |  |  |  |
| □ 次6                              | こ示すように国際調査機関が作成した。                                    | ·   |  |  |  |
| <del>-</del>                      | •   |   |  |  |  |
|                                   |   | :   |  |  |  |
| <u> </u>                          | 頂人が提出したものを承認する。                                       | ,   |  |  |  |
| 国際                                |   | 第47条(PCT規則38.2(b))の規定により<br>国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこ<br>きる。 |  |  |  |
|                                   |   |   |  |  |  |
| 6. 要約書とともに公表される図は、<br>            | 頂人が示したとおりである。   |   |  |  |  |
|                                   | <b>頂人は図を示さなかった。</b>                                   |   |  |  |  |
|                                   | 図は発明の特徴を一層よく表している。                                    |   |  |  |  |



| A. 発明の  | 属する分野の分類(国際特許分類(IPC))  |   |   |
|---|--|---|---|
| Int.Cl <sup>6</sup> A   | 61K31/60, A61K47/44, A61K9/06  |   |   |
| り 調本を   | テった八野  |   |   |
|   | テった分野<br>最小限資料(国際特許分類 (I P C))   | · ·   |   |
| Int. Cl <sup>6</sup> A  | 51K31/60, A61K47/44, A61K9/06  |   |   |
| 最小限资料以外   | トの資料で調査を行った分野に含まれるもの   |   |   |
| -   |  |   |   |
| 国際調査で使用   | 用した電子データベース(データベースの名称、   | 、調査に使用した用語)   |   |
| CA (ST  | 1)   |   |   |
|   | 7 1 27 0 A 1. W J.+b   |   |   |
| <u>C.</u> 関連する<br>引用文献の   | ると認められる文献  |   | 関連する  |
| カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連する。  | ときは、その関連する箇所の表示   | 請求の範囲の番号  |
| X   | JP, 3-72426, A(帝國製<br>1991(27.03.91), 特<br>4行~左下欄第16行及び実施例(  | 許請求の範囲,第2頁右上欄第  | 1 – 3   |
| X   | JP, 5-246892, A (ポー<br>工業株式会社), 24.9月.19<br>特許請求の範囲,第3頁左欄第31~  | 93 (24. 09. 93).  | 1 – 3   |
| X   | JP,8-208487,A(積水化<br>8月.1996(13.08.96)<br>欄第21~31行及び実施例  | 化学工業株式会社),13.<br>,特許請求の範囲,第3頁右  | _   |
|   |  |   |   |
| 区 C欄の続き   | にも文献が列挙されている。  | □ パテントファミリーに関する別  | 紙を参照。   |
| もの<br>「E」先行文<br>の<br>の<br>「L」優先権主<br>文<br>日<br>文<br>で<br>「O」<br>「O」 | のカテゴリー<br>他のある文献ではなく、一般的技術水準を示す<br>大ではあるが、国際出願日以後に公表されたも<br>一般に疑義を提起する文献又は他の文献の発行<br>は他の特別な理由を確立するために引用する<br>他由を付す)<br>こる開示、使用、展示等に言及する文献<br>質日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献 「出願と矛盾するものではなく、論の理解のために引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当年に関連のある文献であって、当上の文献との、当業者にとって進歩性がないと考えられる「&」同一パテントファミリー文献 | 発明の原理又は理<br>当該文献のみで発明<br>こられるもの<br>当該文献と他の1以<br>目明である組合せに |
| 国際調査を完了   | した日 31.08.98   | 国際調査報告の発送日 08.0   | 9.98  |
| 日本国<br>勇  | 0名称及びあて先<br>日特許庁 (ISA/JP)<br>『便番号100-8915<br>3千代田区霞が関三丁目4番3号   | 特許庁審査官(権限のある職員)<br>上條 のぶよ<br>電話番号 03-3581-1101  | 4C     9454       内線     3452                             |





国際出願番号 [PCT/JP98/02781

| C(続き).          | 関連すると認められる文献   |                  |  |  |  |
|-----------------|--|------------------|--|--|--|
| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |  |  |  |
| X               | 土屋雅勇, 「安定な親水性アスピリン軟膏の調整」, 病院薬学, Vol. 20, No. 6(1994), p. 502-508                         | 1-3              |  |  |  |
| PΧ              | JP, 9-235232, A (帝國製薬株式会社), 9. 9月.<br>1997 (09. 09. 97), 特許請求の範囲及び実施例<br>& EP, 784975, A | 1 – 3            |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  | 1                |  |  |  |
| ₹               |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
| -               |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 |  |                  |  |  |  |
|                 | _ · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·  |                  |  |  |  |
|                 |  | ·                |  |  |  |

THIS PAGE BLAMK USPTO

### **PCT**

#### 世界知的所有権機関 際 事

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/60, 47/44, 9/06

A1

(11) 国際公開番号

WO98/58652

(43) 国際公開日

1998年12月30日(30.12.98)

(21) 国際出願番号

PCT/JP98/02781

(22) 国際出願日

1998年6月23日(23.06.98)

(30) 優先権データ

特願平9/168513

1997年6月25日(25.06.97) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 帝國製薬株式会社(TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)

溝渕憲子(MIZOBUCHI, Noriko)[JP/JP]

〒769-2602 香川県大川郡大内町川東336番地1 Kagawa, (JP)

長谷川雄一(HASEGAWA, Yuichi)[JP/JP]

〒675-0063 兵庫県加古川市加古川町平野24番地1 Hyogo, (JP)

川田光裕(KAWADA, Mitsuhiro)[JP/JP]

〒769-2515 香川県大川郡大内町町田313番地22 Kagawa, (JP)

久一真一(HISAICHI, Shin-ichi)[JP/JP]

〒761-0612 香川県木田郡三木町氷上2050番地20 Kagawa, (JP)

(74) 代理人

弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)

〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル

青山特許事務所 Osaka, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT. SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54)Title: STABLE ASPIRIN OINTMENT PREPARATIONS

(54)発明の名称 安定なアスピリン軟膏製剤

(57) Abstract

Substantially water-free aspirin ointment preparations having a high stability and withstanding the storage over a long period of time, characterized by containing hydrocarbon gels and/or vaseline as the base.

(5/)晏約

安定性に優れ、長時間保存に耐え得るアスピリン軟膏製剤であって、基 剤としてゲル化炭化水素および/またはワセリンを用いることを特徴とす る実質的に無水のアスピリン含有軟膏製剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AM BA BE BFBG BŘ BY CA CG CH CI MADANEKE TEI キューバ キプロス キフェス ウェッツ デンストニア アストニア

F I F R GGGGGGGGGGH ΗÛ I I I I I I I J K K K K K L C 報国 カザフスタン セントルシア リヒテンシュタイン

LK スリ・テンカ LR リペリア LS リペリト LT リトアニア LT リトアニア LV トラナデック MC モナルドウック MC モナルドカカル MG マダケガスア MK 共和国 ML マリゴル 

ルーマニア ロシア スーダン スウェーデン シンガポール

SD

SSSSSTTTTTT トルクメニスタン TR TT UUG UUS VV VV ZW

#### 明細書

#### 安定なアスピリン軟膏製剤

#### 技術分野

本発明はアスピリンを含有する安定な軟膏製剤に関する。

更に詳しくは、基剤としてゲル化炭化水素および/またはワセリンを用いた、アスピリンが長期間安定に保存できる、実質的に無水である軟膏製剤に関する。

#### 背景技術

アスピリンは、抗炎症性解熱鎮痛作用を持つ薬物として古くから賞用されており、一般的には経口製剤として錠剤、顆粒剤等の形で用いられている。しかし、アスピリンの持つ胃腸障害作用のため、近年アスピリンの外用製剤が検討され、経皮的に吸収させる試みがなされている。そして、その成果が、特開平3-72426においては神経痛治療用軟膏製剤として、特開平6-72879においてはアスピリン含有貼付剤として、また特開平6-183980においてはアスピリン含有貼付剤におけるアスピリンの安定化方法として、開示されている。更に、特開平8-113531においては、アスピリンを含有する貼付剤についての技術が開示がされている。しかし、これらの文献においては、経皮吸収性の改善やテープ剤におけるアスピリンの安定化技術の開示等が主体であり、アスピリンを軟膏製剤中で長期間安定に存在させる技術については何ら開示されていない。

外用製剤以外の製剤において、アスピリンの安定化方法を開示した文献

としては、特開昭56-32425、特開昭62-89619、特開平4-346930等がある。これらの文献においては、アスピリンが、水分のわずかな量の存在下でも容易に加水分解を起こし、かつ、添加物の種類によってはその加水分解が促進されるため、添加物との接触を避けるための保護層として、ショ糖よりなる保護層を用いたり、結合剤の水分を極力除いたものを用い、水素化油の潤滑剤を添加する技術が開示されているが、このような技術を軟膏剤へ応用することはきわめて困難である。このように、アスピリンの外用製剤において、アスピリンの安定性を確保し得る軟膏製剤を作製しうる技術については、未だ示されていない。

#### 発明の開示

本発明は上記問題点に鑑みてなされたものであり、安定性に優れ、長期 間保存に耐え得るアスピリン軟膏製剤を提供することを目的とするもので ある。

すなわち、ゲル化炭化水素および/またはワセリンを基剤とする軟膏製剤に、アスピリンを加えた実質的に無水の軟膏製剤が、上記問題点を解決することを見いだし、本発明を完成した。

本発明におけるゲル化炭化水素およびワセリンは、実質的に無水のものが使用できる。ワセリンは、黄色ワセリン、白色ワセリンおよびこれらの混合物など通常軟膏製剤用基剤として使用されるものが使用できる。

本発明における軟膏製剤のアスピリン含有量は、0.001重量%ないしは30重量%であり、好ましくは0.01重量%ないしは20重量%、より好ましくは0.05重量%ないしは15重量%である。アスピリン含有量が30重量%以上では、軟膏製剤物性を保つことが困難となる上に、基剤によるアスピリンの保護作用の低下を招き、アスピリンの加水分解が

起こるため、好ましくない。また、含有量が0.001%未満では、アスピリンの持つ薬効薬理作用が十分発揮されないため、好ましくない。

本発明のアスピリン軟膏製剤は、通常の軟膏製剤と同様の方法で作製される。すなわち、基剤成分を加温して溶融した後に、攪拌下アスピリンの 微粉末を投入、混和し、軟膏製剤を作製する。

この軟膏作製にあたり、アスピリンを溶解させる目的等の理由で水を添加することは、好ましくなく、避けるべきである。

更には、アスピリンの安定性を損なう添加物、例えば有機酸、アルコール類、多価アルコール類、界面活性剤等を添加することも、好ましくない。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明する。但し、本発明は これらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

下記に示す組成に従って、真空乳化機(特殊機化工業製、T.K.ROBOMIXER)に白色ワセリンをとり、55で加温融解した。これにアスピリンを加えて真空下 2.000 r pmで15分間攪拌した後、25℃まで冷却し、アスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成     | 分 | 配名  | 量   |
|-------|---|-----|-----|
| アスピリ  |   | 0.  | 5 g |
| 白色ワセリ | · | 99. | 5 g |

WO 98/58652 PCT/JP98/02781

#### 実施例2

下記に示す組成に従って、擂潰機に黄色ワセリンとアスピリンとを投入 し、100 r p m で攪拌し、アスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成    | 分           | 配合  | 量   |
|------|-------------|-----|-----|
| アスヒ  | <b>パ</b> リン | 8.  | 0 g |
| 黄色ワセ | ェリン         | 92. | 0 g |

#### 実施例3

下記に示す組成に従って、擂潰機にゲル化炭化水素とアスピリンとを投入し、80rpmで攪拌してアスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成    | 分              | 配   | 合   | 量   |
|------|----------------|-----|-----|-----|
| アスト  | ピリン            | 5   | . ( | ) g |
| ゲル化剤 | 炭化水素(医薬品添加物規格) | 9 5 | . ( | ) g |

#### 実施例4

下記に示す組成に従って、プラネタリーミキサーにゲル化炭化水素とアスピリンとを投入し、真空下130rpmにて20分間攪拌してアスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成   | 分           |     | 配   | 合  | 1   | ł |
|-----|-------------|-----|-----|----|-----|---|
| アス  | ピリン         |     | 2 5 | 5. | 0 8 | g |
| ゲル化 | 炭化水素(医薬品添加物 | 規格) | 7 5 | 5. | 0 : | g |

#### 実施例5

下記に示す組成に従って、実施例 4 と同様に操作し、アスピリン含有軟 膏製剤を得た。

| 成    | 分         |       | 配 | 合  |   | 量 |
|------|-----------|-------|---|----|---|---|
| アスト  | ピリン       |       |   | 0. | 5 | g |
| ゲル化詞 | 是化水素(医薬品添 | 加物規格) | 9 | 9. | 5 | g |

#### 実施例6

下記に示す組成に従って、実施例4と同様に操作して、アスピリン含有 軟膏剤を得た。

| 成    | 分              | 配合量    |
|------|----------------|--------|
| アスと  | <b>ピ</b> リン    | 1. 0 g |
| ゲル化局 | 炭化水素(医薬品添加物規格) | 79.0g  |
| 白色ワイ | <b>ェリン</b>     | 20.0g  |

#### 比較例1

下記に示す処方に従って、ポリアクリル酸をプロピレングリコールに加え、水浴上で加温して溶かし、かき混ぜ、アスピリンを加えて溶解し、これにトリエタノールアミンを加えて混和撹拌してゲル軟膏製剤を得た。

| アスピリン      | 0.   | 5 g  |
|------------|------|------|
| ポリアクリル酸    | 0.   | 5 g  |
| プロピレングリコール | 4-5- | () g |

WO 98/58652

トリエタノールアミン

0.67g

精製水

残部

全量 100.0g

#### 比較例2

下記に示す処方に従って、カルボキシメチルセルロースをエタノールに 分散し、グリセリンおよびプロピレングリコールの混液に投入して攪拌し、 アスピリンを加えて均一に溶解分散させた後、精製水を加えて均一に混和 攪拌してゲル軟膏製剤を得た。

| アスピリン           |     | 0.   | 5 g |
|-----------------|-----|------|-----|
| カルボキシメチルセルロースナト | リウム | 6.   | 0 g |
| エタノール           |     | 8.   | 0 g |
| グリセリン           |     | 20.  | 0 g |
| プロピレングリコール      |     | 20.  | 0 g |
| 精製水             |     | 3    | 残部  |
|                 | 全量  | 100. | 0 g |

#### 比較例3

下記に示す処方に従って、第13改正日本薬局方収載の親水軟膏基剤を 作製し、これにアスピリンを含有させた軟膏製剤を得た。

#### 親水軟膏処方

白色ワセリン25.0gステアリルアルコール20.0g

WO 98/58652 PCT/JP98/02781

| プロピレングリコール      |    | 12.  | 0 g |
|-----------------|----|------|-----|
| ポリオキシエチレン硬化ひました | 曲  | 4.   | 0 g |
| モノステアリン酸グリセリン   |    | 1.   | 0 g |
| パラオキシ安息香酸メチル    |    | 0.   | 1 g |
| パラオキシ安息香酸プロピル   |    | 0.   | 1 g |
| 精製水             |    | 列    | 長部  |
|                 | 全量 | 100. | 0 g |

アスピリン含有軟膏製剤処方

アスピリン0.5 g親水軟膏99.5 g

#### 実験例1

実施例1、5で作製した本発明の軟膏製剤および比較例 $1\sim4$ で作製した軟膏製剤につき、40  $\mathbb{C}$  7 5 % R H および 5 0  $\mathbb{C}$  の各保存条件下における保存安定性につき検討した。各保存条件下で1  $_{7}$  月および2  $_{7}$  月保存した後にサンプリングし、残存するアスピリン含有量を測定し、初期含有量に対する残存率を求めた。結果を表1 に示す。

#### 実験例2

実施例1、2、3、4、5で作製した本発明の軟膏製剤および比較例1 で作製した軟膏製剤の含水率について、カールフィッシャー水分測定器を 使用し、各製剤中に含まれる水分量を測定した。結果を表2に示す。

表1 アスピリン含有軟膏製剤安定性試験結果

|      | 40°75%RH |        |        |        | 50℃ |        |       |        |
|------|----------|--------|--------|--------|-----|--------|-------|--------|
|      | 3        | 践 存    | 率(%    | )      | 3   | 践 存    | 率 (   | (%)    |
|      | 初期       | 1ヶ月    | 27月    | 10.5ヶ月 | 初期  | 17月    | 2ヶ月   | 10.5ヶ月 |
| 実施例1 | 100      | 100. 6 | 102. 4 | 96. 9  | 100 | 96. 0  | 97. 8 | 91. 7  |
| 実施例5 | 100      | 101. 2 | 101. 4 | 96. 4  | 100 | 100. 0 | 99. 4 | 93. 2  |
| 比較例1 | 100      | 15. 4  | 1. 2   | 0      | 100 | 0.8    | 0     |        |
| 比較例2 | 100      | 13. 8  | 1. 4   | 0      | 100 | 0      | 0     | ;      |
| 比較例3 | 100      | 20. 7  | 0. 4   | 0      | 100 | 0      | 0     |        |

## 表 2 アスピリン含有軟膏製剤水分含有率測定結果

|     | 実施例     | 実施例     | 実施例     | 実施例     | 実施例     | 比較例      | 比較例      | 比較例      |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
|     | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 1        | 2        | 3        |
| 水分  |         |         |         |         |         |          |          |          |
| 含有率 | 0. 0190 | 0. 0261 | 0. 0098 | 0. 0127 | 0. 0066 | 55. 2438 | 45. 2190 | 38. 0261 |
| (%) |         |         |         |         |         |          |          |          |

#### 産業上の利用可能性

本発明のアスピリン軟膏製剤は、基剤としてゲル化炭化水素および/またはワセリンを用い、実質的に無水の軟膏製剤とすることにより、アスピリンを長期間安定に保つことができる。

#### 請求の範囲

- 1. 基剤としてゲル化炭化水素および/またはワセリンを用いた実質的に無水の安定なアスピリン含有軟膏製剤。
- 2. アスピリンとゲル化炭化水素およびワセリンから選ばれる少なくとも1種の実質的に無水の基剤からなる安定な軟膏製剤。
- 3. アスピリンの配合量が全量に対して 0. 001~30% である請求項2記載の軟膏剤。

# THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



International application No.
PCT/JP98/02781

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/44, A61K9/06  |  |   |                          |  |  |  |
|---|--|---|--------------------------|--|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |                          |  |  |  |
|   | S SEARCHED   |   |                          |  |  |  |
|   | Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  Int.Cl <sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/44, A61K9/06                        |   |                          |  |  |  |
| Documentat  | ion searched other than minimum documentation to the   | extent that such documents are included   | l in the fields searched |  |  |  |
| Electronic d<br>CA (  | ata base consulted during the international search (nam STN)   | e of data base and, where practicable, se | arch terms used)         |  |  |  |
| C. DOCU   | MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |   |                          |  |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where app   | propriate, of the relevant passages       | Relevant to claim No.    |  |  |  |
| X.  | JP, 3-72426, A (Teikoku Seiy<br>27 March, 1991 (27. 03. 91),<br>Claims; page 2, upper right c<br>left column, line 16; Examp   | olumn, line 4 to lower                    | 1-3                      |  |  |  |
| х   | JP, 5-246892, A (Pola Chemical Industries Inc.,<br>Toko Yakuhin Kogyo Co., Ltd.),<br>24 September, 1993 (24. 09. 93),<br>Claims; page 3, left column, lines 31 to 44 |   | 1-3                      |  |  |  |
| х   | JP, 8-208487, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.),<br>13 August, 1996 (13. 08. 96),<br>Claims; page 3, right column, lines 21 to 31; Examples                             |   | 1-3                      |  |  |  |
| X Masatoshi Tsuchiya, "Preparation of Stable Hydrophilic Aspirin Ointment (in Japanese)", Journal of the Nippon Hospital Pharmacists Association, Vol. 20, No. 6 (1994), p.502-508  |  | 1-3                                       |                          |  |  |  |
| × Furth   | l er documents are listed in the continuation of Box C.  | See patent family annex.                  | <u></u>                  |  |  |  |
| * Special categories of cited documents:  "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  "E" earlier document but published on or after the international filing date  "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  "E" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot priority document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family |  |   |                          |  |  |  |
| 31 2  | Date of the actual completion of the international search  31 August, 1998 (31. 08. 98)  8 September, 1998 (08. 09. 98)  |   |                          |  |  |  |
|   | mailing address of the ISA/<br>anese Patent Office   | Authorized officer                        |                          |  |  |  |
| Facsimile !   | No.  | Telephone No.                             |                          |  |  |  |

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP98/02781

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| PX        | JP, 9-235232, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.),<br>9 September, 1997 (09. 09. 97),<br>Claims ; Examples & EP, 784975, A | 1-3                   |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |
|           |  |                       |

上條 のぶよ

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

| 0 (At t)         | 88'#   |          |
|------------------|--|----------|
| C (続き).<br>引用文献の | 関連すると認められる文献   | 関連する     |
| カテゴリー*           | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 請求の範囲の番号 |
| X                | 土屋雅勇, 「安定な親水性アスピリン軟膏の調整」, 病院薬学,<br>Vol. 20, No. 6(1994), p. 502-508                      | 1 – 3    |
| PΧ               | JP, 9-235232, A (帝國製薬株式会社), 9. 9月.<br>1997 (09. 09. 97), 特許請求の範囲及び実施例<br>& EP, 784975, A | 1 – 3    |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |
|                  | ·  |          |
|                  |  |          |
|                  |  |          |